

Rola radio- i chemioterapii u chorych na złośliwe glejaki mózgu

Michał Spych¹, Małgorzata Klonowicz², Jolanta Łuniewska-Bury², Jacek Fijuth^{1,2}

¹Zakład Radioterapii Katedry Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

²Zakład Teleradioterapii, Regionalny Ośrodek Onkologiczny w Łodzi

STRESZCZENIE

Radioterapia jest zasadniczą metodą leczenia chorych na złośliwe glejaki mózgu poddanych diagnostycznemu lub cytoredukcyjnemu zabiegowi neurochirurgicznemu. Wpływ leczenia operacyjnego na przeżycie pacjentów ze złośliwymi glejakami mózgu pozostaje dyskusyjny. Część badaczy sugeruje, że chorych po zabiegu resekcji, opisanym jako całkowite usunięcie guza, cechują dłuższy czas przeżycia i lepsza jakość życia w porównaniu z grupą chorych po częściowej resekcji lub biopsji guza mózgu. Opublikowane wyniki wielu badań dowodzą, że radioterapia jako leczenie uzupełniające wpływa na jakość życia pacjentów oraz wydłuża przeżycie, jak również okres stabilizacji objawów. We wczesnych badaniach *Brain Tumor Study Group* (BTSG) wykazano korzyści terapeutyczne w grupie chorych napromieniowanych na obszar całego mózgowia, otrzymujących dawkę całkowitą promieniowania jonizującego w przedziale 50,0–60,0 Gy, z uzupełniającą chemioterapią lub bez niej, w porównaniu z grupą osób poddanych wyłącznie zabiegowi operacyjnemu lub leczonych tylko objawowo ($p = 0,001$). Próby zwiększenia dawki całkowitej przez zastosowanie niekonwencjonalnych schematów frakcjonowania dawki promieniowania jonizującego, a także za pomocą brachyterapii nie przyniosły oczekiwanego skutku. Według niektórych autorów dodatkowe zwiększenie dawki za pomocą radiochirurgii stereotaktycznej może poprawić wskaźnik terapeutyczny. W ciągu ostat-

nich 2 dekad powszechnie uważano, że związki nitrozomocznika, zwłaszcza karmustyna (BCNU), są najbardziej aktywnymi lekami w schematach chemioterapii u chorych na złośliwe glejaki mózgu. Autorzy opublikowanej w 1993 roku metaanalizy, opartej na wynikach 16 randomizowanych badań obejmujących ponad 3000 chorych, dowodzili, że uzupełniająca chemioterapia po leczeniu chirurgicznym i radioterapii zwiększa odsetek przeżyć jednorocznych i 2-letnich o odpowiednio 10% i 8,6%. W większości przypadków cytowane badania były obciążone błędami metodologicznymi. Obiecujące perspektywy w leczeniu chorych na złośliwe glejaki mózgu stwarza wielośrodkowe badanie III fazy z jednoczesnym zastosowaniem pooperacyjnej radiochemioterapii z użyciem temozolomidu. Stupp i wsp. w badaniu III fazy wykazali, że średni czas przeżycia chorych w grupie poddanych terapii skojarzonej wyniósł 14,6 miesiąca, a w grupie kontrolnej — 12,1 miesiąca. Odsetek przeżyć 2-letnich w obu grupach wyniósł odpowiednio 26,5% i 10,4%.

Słowa kluczowe: złośliwe glejaki mózgu, glejak wielopostaciowy, radioterapia, chemioterapia, radiochemioterapia

Wprowadzenie

Podstawowy sposób leczenia chorych na złośliwe glejaki mózgu to zabieg operacyjny z uzupełniającą radioterapią. Interwencja neurochirurgiczna, która najczęściej jest zabiegiem cytoredukcyjnym, zmniejsza ciśnienie wewnątrzczaszkowe, poprawia funkcje neurologiczne przez zmniejszenie efektu masy oraz pozwala na stosowanie mniejszych dawek kortykosteroidów w porównaniu z grupą chorych leczonych objawowo. Z punktu widzenia wyboru dalszego postępowania terapeutycznego, najważniejszym zadaniem jest pozyska-

Adres dla korespondencji: dr med. Michał Spych
Zakład Radioterapii Katedry Onkologii
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
ul. Paderewskiego 4, 93-509 Łódź
tel.: 0 42 689 55 51; faks: 0 42 689 55 52
e-mail: spychmichal@o2.pl
Polski Przegląd Neurologiczny 2007, tom 3, 3, 194-198
Wydawca: „Via Medica sp. z o.o.” sp. k.
Copyright © 2007 Via Medica

nie materiału tkankowego, który pozwala na precyzyjne rozpoznanie histopatologiczne guza [1]. Wpływ leczenia operacyjnego na przeżycie chorych na złośliwe glejaki mózgu pozostaje dyskusyjny. Część badaczy sugeruje, że chorych po zabiegu resekcji, opisanym jako całkowite usunięcie guza, cechują dłuższe przeżycie i lepsza jakość życia w porównaniu z grupą pacjentów po częściowej resekcji lub biopsji guza mózgu. W badaniu *Radiation Oncology Study Group* (RTOG) opartym na danych 645 chorych wykazano, że w grupie osób poddanych całkowitej resekcji guza średni czas przeżycia wynosił 11,3 miesiąca, w porównaniu z 10,4 miesiąca w grupie chorych po częściowym usunięciu guza oraz 6,6 miesiąca u pacjentów, u których przeprowadzono biopsję chirurgiczną. W omawianym badaniu rozmiary guza nie okazały się czynnikiem predykcyjnym [2]. Wyniki badania *Brain Tumor Study Group* (BTSG) nie potwierdziły tych doniesień. Wykazano brak korelacji między czasem przeżycia w grupie chorych, u których usunięto więcej niż 75% wyjściowej objętości guza, a grupą, w której resekcja miała mniejszy zakres ($p = 0,16$) [3].

Radioterapia

Zgodnie z obowiązującymi standardami radioterapia jest podstawową metodą leczenia chorych na złośliwe glejaki mózgu, którzy przeszli diagnostyczny lub cytoredukcyjny zabieg operacyjny. Do leczenia metodą radioterapii nie kwalifikują się chorzy w zaawansowanym wieku, w złym stanie ogólnym lub neurologicznym. Chorzy ci kwalifikowani są wyłącznie do terapii objawowej [4, 5]. W opublikowanych wynikach wielu badań dowiedziono, że radioterapia jako leczenie uzupełniające wpływa na jakość życia pacjentów oraz przedłuża czas przeżycia, jak również okres stabilizacji objawów. We wczesnych badaniach BTSG wykazano korzyści terapeutyczne w grupie chorych napromienianych na obszar całego mózgowia, otrzymujących dawkę całkowitą promieniowania jonizującego w przedziale 50,0–60,0 Gy, frakcjonowaną konwencjonalnie (2,0 Gy dziennie przez 5 dni w tygodniu) z chemioterapią uzupełniającą lub bez niej, w porównaniu z grupą chorych poddanych wyłącznie zabiegowi operacyjnemu lub leczonych tylko objawowo ($p = 0,001$). Średni czas przeżycia w grupie osób, które otrzymały dawkę 60,0 Gy, był 2,3 raza dłuższy niż w grupie bez radioterapii [6]. Do takich samych wniosków doszli badacze ze *Scandinavian Glioblastoma Study Group* (SGSG) [7]. Wyniki cytowanych badań stanowiły impuls

dla poszukiwań skutecznej dawki promieniowania jonizującego, sposobu jej frakcjonowania oraz wielkości obszaru napromieniania. Analiza na podstawie wyników badań obrazowych (tomografii komputerowej, rezonansu magnetycznego) wykazała, że 80–90% nawrotów u pacjentów ze złośliwymi glejakami mózgu dotyczy obszaru położonego około 2 cm od granicy kontrastującego się „resztkowego” guza lub łoża pooperacyjnej [8]. Niecelowe wydaje się więc napromienianie całego mózgowia. Rozwój nowoczesnych technik obrazowania oraz wprowadzenie ich do procedur planowania radioterapii chorych na złośliwe glejaki mózgu pozwoliły na ograniczenie napromienianych objętości mózgu oraz zwiększanie dawki za pomocą technik konformalnych. Opublikowane wyniki badania *The Medical Research Council*, w którym porównano dwa schematy dawkowania promieniowania jonizującego do dawki całkowitej 45,0 Gy i 60,0 Gy, wykazały istotną statystycznie poprawę czasu ogólnego przeżycia (9 mies. vs. 12 mies.) oraz czasu wolnego od progresji w grupie chorych otrzymujących dawkę całkowitą 60,0 Gy. W badaniu tym nie stosowano chemioterapii jako leczenia uzupełniającego [9]. Podobnie Walker i wsp. [10] stwierdzili zależność czasu przeżycia ogólnego chorych na złośliwe glejaki mózgu od podanej dawki całkowitej. Czas przeżycia wydłużał się wraz ze zwiększaniem dawki od 50,0 Gy, przez 55,0 Gy, aż do 60,0 Gy.

Podjęmowano również próby zwiększania dawki całkowitej, stosując niekonwencjonalne schematy jej frakcjonowania (hiper- i hipofrakcjonowanie, frakcjonowanie przyspieszone). Radiobiologicznym uzasadnieniem stosowania takich schematów frakcjonowania jest spodziewane ograniczenie późnej toksyczności ze strony zdrowej tkanki mózgu. W opublikowanych wynikach wielu badań nie wykazano spodziewanej poprawy wskaźnika terapeutycznego. Wyniki badania RTOG 90-06 dowiodły braku znamienych statystycznie różnic w zakresie średniego czasu przeżycia w grupie chorych, w której stosowano frakcjonowanie konwencjonalne do dawki całkowitej 60,0 Gy, w porównaniu z grupą chorych, którzy otrzymali dawkę całkowitą 72,0 Gy w 60 frakcjach po 1,2 Gy podawanych 2 razy dziennie. Średni czas przeżycia w obu grupach wynosił odpowiednio 13,2 miesiąca i 11,2 miesiąca ($p = 0,15$) [11]. Inni badacze w opublikowanych wynikach badań potwierdzają brak skuteczności terapeutycznej zwiększania dawki całkowitej za pomocą niekonwencjonalnych schematów frakcjonowania u pacjentów ze złośliwymi glejakami mózgu. W innym badaniu RTOG

(83-02) zwrócono uwagę na wzrost odsetka powikłań w grupie chorych przyjmujących większą frakcjonowaną dawkę całkowitą w sposób niekonwencjonalny. W grupie osób otrzymujących dawkę całkowitą 81,6 Gy odsetek poważnych powikłań neurologicznych był prawie 2 razy większy niż w grupie chorych leczonych mniejszymi dawkami całkowitymi [12].

Innym sposobem zwiększania dawki całkowitej w obszarze guza nowotworowego jest brachyterapia. Jest to metoda radioterapii polegająca na wprowadzeniu w aplikatorze izotopu promieniotwórczego bezpośrednio do tkanek guza. Autorzy licznych badań są zgodni, że korzyści z terapii taką metodą odnoszą chorzy młodzi, w dobrym stanie ogólnym, u których przeprowadzono radykalny zabieg operacyjny. Zastosowanie tej inwazyjnej metody zwiększania dawki promieniowania jonizującego wiąże się ze znaczną toksycznością. W jednym z badań 40% chorych wymagało powtórnego zabiegu neurochirurgicznego z powodu popromiennej martwicy tkanki mózgu [13].

Do miejscowego zwiększania dawki całkowitej stosuje się również radiochirurgię stereotaktyczną. Jest to metoda polegająca na podaniu pojedynczej dużej dawki promieniowania jonizującego w obszarze wewnątrzczaszkowej zmiany chorobowej, zlokalizowanej za pomocą techniki stereotaktycznej, przy jednoczesnej maksymalnej ochronie tkanek zdrowych. Podstawą techniki stereotaksji jest precyzyjna lokalizacja wewnątrzczaszkowego ogniska chorobowego przy użyciu rozłożonych przestrzennie znaczników, tworzących system trójwymiarowych współrzędnych.

W opinii niektórych autorów dodatkowe zwiększenie dawki za pomocą radiochirurgii stereotaktycznej mogłoby poprawić wskaźnik terapeutyczny [14–17]. Shrieve [18] wykazał, że w wyselekcjonowanej grupie chorych zwiększenie dawki w obszarze resztkowej zmiany może spowodować wzrost odsetka przeżyć. W opisanym badaniu, w grupie 78 pacjentów leczonych chirurgicznie, napromienionych w sposób konwencjonalny do dawki około 60 Gy i następnie poddanych zabiegowi radiochirurgii stereotaktycznej, odsetek jednorocznych i 2-letnich przeżyć wyniósł odpowiednio 88,5% i 35,9%. Wyraźną korzyść odnieśli chorzy w wieku do 40 lat oraz w korzystniejszych grupach prognostycznych RTOG. Spośród pacjentów 50% wymagało reoperacji z powodu ogniskowej popromiennej martwicy mózgu lub wznowy miejscowej [18]. Zwiększanie dawki za pomocą frakcjonowanej radioterapii stereotaktycznej jest obciążone

mniejszym odsetkiem powikłań i konieczności reoperacji z tego powodu. Wyników tych nie potwierdzono w badaniu RTOG 93-05. Średni czas przeżycia w grupie, w której zwiększano dawkę przy użyciu radiochirurgii stereotaktycznej, wyniósł 13,6 miesiąca w porównaniu z 13,5 miesiąca w grupie leczonej standardowo. Przyczyną niepowodzeń w obu grupach najczęściej była wznowa miejscowa [19]. Konieczne są dalsze wielośrodkowe badania w celu oceny skuteczności i stopnia ryzyka wystąpienia powikłań w wyniku zwiększania dawki techniką radiochirurgii bądź radioterapii stereotaktycznej.

Standardowym postępowaniem po zabiegu operacyjnym pozostaje napromienianie do dawki 60,0 Gy we frakcjach po 2,0 Gy (6 tyg. leczenia) u chorych młodych oraz w dobrym stanie ogólnym i neurologicznym. Osoby w gorszym stanie ogólnym, z klinicznymi objawami utrwalonych deficytów neurologicznych, powinny być kwalifikowane do leczenia zgodnie z przyspieszonymi schematami frakcjonowania (50,0 Gy w dawkach frakcyjnych równych 2,5 Gy) lub radioterapii paliatywnej (30,0 Gy lub 20,0 Gy w dawkach frakcyjnych odpowiednio 3,0 Gy i 4,0 Gy).

Leczenie chemiczne

Chemioterapia uzupełniająca

W ciągu ostatnich 2 dekad powszechnie uważano, że związki nitrozomocznika, zwłaszcza karmustyna (BCNU), są najbardziej aktywnymi lekami w schematach chemioterapii u chorych ze złośliwymi glejakami mózgu. Autorzy opublikowanej w 1993 roku metaanalizy, opartej na wynikach 16 randomizowanych badań dotyczących ponad 3000 chorych, dowodzili, że chemioterapia uzupełniająca po leczeniu chirurgicznym i radioterapii zwiększa odsetek przeżyć jednorocznych i 2-letnich o 10% i 8,6%. Wartość cytowanych wyników może obniżyć fakt, że w ocenianych seriach ponad 60% stanowili chorzy z rozpoznaniem histopatologicznym gwiaździaka anaplastycznego [20]. W większości opublikowanych, prospektywnych, randomizowanych badań, w których porównywano dwa schematy leczenia — samodzielną radioterapię oraz radioterapię skojarzoną z uzupełniającą chemioterapią opartą na pochodnych nitrozomocznika, nie wykazano znamienych statystycznie różnic w zakresie średnich czasów przeżycia w obu grupach. Pewne różnice stwierdzono w przypadku odległych czasów przeżycia — wynosiły 18 i 24 miesiące. Średni czas przeżycia w obu grupach chorych mieścił się w przedziale od 9,3 miesiąca do

11,5 miesiąca [21–23]. W większości z nich cytowane badania obciążone były błędami metodologicznymi i także w większości z nich nie uczestniczyli pacjenci w podeszłym wieku i złym stanie ogólnym. Ponadto w poszczególnych grupach terapeutycznych omawianych badań brała udział względnie mała liczba chorych. Innym, często przytaczanym, argumentem jest fakt, że osoby z glejakiem wielopostaciowym, glejakami anaplastycznymi i skąpodrzewiakami anaplastycznymi często kwalifikowano do tego samego badania. W 2002 roku Steward i wsp. [24] opublikowali wyniki metaanalizy opartej na materiale 12 badań klinicznych obejmujących 3004 pacjentów, w tym 63% stanowiły przypadki wielopostaciowego glejaka mózgu. We wszystkich badaniach podawano pochodne nitrozomocznika w monoterapii lub w schematach wielolekowych. Autorzy metaanalizy wykazali, że chemioterapia uzupełniająca po zakończonej pooperacyjnej radioterapii skutkuje zwiększeniem liczby przeżyć jednorocznych o 6% (z 40% do 46%). Pozytywny efekt terapeutyczny dotyczył zarówno chorych z rozpoznaniem gwiaździka anaplastycznego, jak i glejaka wielopostaciowego. Największą korzyść uzyskiwali młodzi pacjenci w bardzo dobrym stanie ogólnym [24].

Szczególną grupę chorych w aspekcie leczenia chemicznego stanowią osoby z rozpoznaniem skąpodrzewiaka anaplastycznego i dodatkowo potwierdzonym ubytkiem w długim ramieniu chromosomu 1 i krótkim ramieniu chromosomu 19 (LOH1p, 19q). Opisana grupa chorych charakteryzuje się szczególną wrażliwością na chemioterapię z zastosowaniem winkrystyny (PCV, *procarbazine*, *CCNU*, and *vincristine*) [5].

Jednoczesna radiochemioterapia

W wieloośrodkowych badaniach II i III fazy udowodniono, że połączenie radioterapii z leczeniem układowym temozolomidem znamienne wydłuża czas przeżycia pacjentów z nowo rozpoznanymi glejakami wielopostaciowymi [25]. Temozolomid należy do grupy leków alkilujących; w warunkach fizjologicznych ulega szybkiej przemianie do aktywnego metabolitu — monometylo-triazenoimidazolo-karboksamid (MTIC). Cytotoksyczność MTIC wynika przede wszystkim z alkilacji O⁶ guaniny. Leki alkilujące powodują między innymi hipermetylację genów skutkującą wyłączeniem wielu funkcji komórki, co prowadzi do jej śmierci. Jednak istnieją mechanizmy naprawy zmetylowanego DNA, polegające na „wycinaniu” grup metylowych przez specjalne enzymy. Jednym z nich jest metylotrans-

feraza O⁶-metyloguaniny (MGMT, *methyl guanine methyl transferase*). Stwierdzono, że chorzy na glejaka wielopostaciowego, leczeni temozolomidem, żyli dłużej, jeśli stwierdzano u nich hipermetylację regionu promotorowego MGMT, co można tłumaczyć brakiem naprawy uszkodzeń spowodowanych terapią i jego większą cytotoksycznością [26, 27]. Wysoka aktywność enzymu MGMT w komórkach nowotworowych tworzy fenotyp oporny na terapię środkami alkilującymi i determinuje niepowodzenie leczenia. „Wyciszenie” aktywności genu MGMT przez metylację jego promotora wiąże się z utratą ekspresji MGMT i zmniejszeniem aktywności procesów naprawczych DNA.

Stupp i wsp. [28] porównali skuteczność jednocześnie stosowanych radiochemioterapii opartej na temozolomidzie oraz uzupełniającego leczenia tym cytostatykiem. Głównym celem badania była ocena czasu przeżycia. Chorych podzielono losowo na dwie grupy. Osoby z grupy badanej leczono jednocześnie napromienianiem i temozolomidem, a pacjentów z grupy kontrolnej — tylko napromienianiem. Dawka całkowita wynosiła 60 Gy we frakcjach po 2,0 Gy. Temozolomid podawano w dawce 75 mg/m² codziennie, od pierwszego do ostatniego dnia radioterapii. Po 4 tygodniach przerwy chorzy otrzymywali 6 kursów leczenia uzupełniającego, 150–200 mg/m² temozolomidu przez 5 dni co 4 tygodnie. Mediana wydłużenia czasu przeżycia wyniosła 2,5 miesiąca; średni czas przeżycia pacjentów w grupie leczonej w sposób skojarzony wyniósł 14,6 miesiąca, a w grupie kontrolnej — 12,1 miesiąca. Odsetek przeżyć 2-letnich w obu grupach wynosił odpowiednio 26,5% i 10,4%. Wydłużenie średniego czasu przeżycia o 2,5 miesiąca odpowiada względnemu zmniejszeniu ryzyka zgonu o 37% [28]. Hegi i wsp. [29] opisali korelację między „wyciszeniem” aktywności genu MGMT przez metylację jego promotora a dłuższym przeżyciem chorych na nowo rozpoznanego glejaka wielopostaciowego, poddanych skojarzonej radiochemioterapii. Analizowana grupa to pacjenci uczestniczący w badaniu klinicznym III fazy, zaplanowanym przez *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) i *National Cancer Institute of Canada* (NCIC), przydzieleni do grup i leczeni w wyżej opisany sposób. Z 573 preparatów w 307 przypadkach (53,6%) udało się przeprowadzić reakcję polimerazy łańcuchowej (PCR, *polymerase chain reaction*), z czego w 206 przypadkach można było określić status metylacji promotora genu MGMT (mpgMGMT). Opisana grupa 206 chorych była reprezentatywna dla

całej populacji osób uczestniczących w badaniu i stanowiła 36%. W analizowanej grupie w 45% przypadków odnotowano mpgMGMT, której obecność okazała się niezależnym czynnikiem prognostycznym ($p < 0,001$). W grupie chorych, u których wykazano mpgMGMT, poddanych skojarzonej radiochemioterapii odsetek przeżyć 2-letnich wynosił 46% w porównaniu z 14% w grupie leczonej tylko napromienianiem. Mediana przeżycia w obu grupach wynosiła odpowiednio 21,7 i 15,3 mie-

siąca ($p = 0,007$). W przypadku braku detekcji mpgMGMT różnice przeżyć w obu grupach były mniejsze i nieznamienne statystycznie. Mediana przeżycia w grupie chorych leczonych w sposób skojarzony i przy użyciu tylko napromieniania wynosiła odpowiednio 11,8 i 12,7 miesiąca [29].

W 2005 roku międzynarodowe gremium ekspertów uznało pooperacyjną, jednoczesną radiochemioterapię z zastosowaniem temozolomidu za zalecane postępowanie terapeutyczne.

PIŚMIENNICTWO

- Berger M.S. Malignant astrocytomas: surgical aspect. *Semin. Oncol.* 1994; 21: 172–185.
- Simpson J.R., Horton J., Scott C. i wsp. Influence of location and extent of surgical resection on survival of patients with glioblastoma multiforme: results of three consecutive Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) clinical trials. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1993; 26: 236–241.
- Wood J.R., Green S.B., Shapiro W.R. The prognostic importance of tumor size in malignant gliomas: a computer tomographic scan study by the Brain Tumor Cooperative Group. *J. Clin. Oncol.* 1988; 6: 338–343.
- Scally L.T., Lin C., Berival S., Brady L.W. Brain. Brain stem and cerebellum. W: Perez C.A., Brady L.W., Halperin E.C., Schmidt-Ullrich R.K. (red.). Principles and practice of radiation oncology. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2004.
- Ramplung R., James A., Papanastassiou V. The present and future management of malignant brain tumours: surgery, radiotherapy, chemotherapy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2004; 75 (supl. ii): ii24–ii30.
- Walker M.D., Alexander E., Hunt W.E. i wsp. Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. *J. Neurosurg.* 1978; 49: 333–343.
- Kristiansen K., Hagen S., Kollevold T. i wsp. Combined modality therapy of operated astrocytomas grade III and IV. Confirmation of the value of postoperative irradiation and lack of potentiation of bleomycine on survival time: a prospective multicenter trial of the Scandinavian Glioblastoma Study Group. *Cancer* 1981; 47: 649–652.
- Walner K.E., Galicich J.H., Krol G. i wsp. Patterns of failure following treatment for glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1989; 16: 1405–1409.
- Bleehan N.M., Stenning S.P. The Medical Research Council trial of two radiotherapy doses in the treatment of grades 3 and 4 astrocytoma. *Br. J. Cancer* 1991; 64: 769–774.
- Walker M.D., Strike T.A., Sheline G.E. An analysis of dose-effect relationship in the radiotherapy of malignant gliomas. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1979; 5: 1725–1731.
- Scott C., Curran W., Yung W. i wsp. Long-term results of RTOG 9006: a randomized trial of hypofractionated radiotherapy (RT) to 72.0Gy and carmustine vs standard RT and carmustine for malignant glioma patients with emphasis on anaplastic astrocytoma (AA) patients. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology [Abstract 31480]*. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 384.
- Nelson D.F., Curran W.J., Scott C. i wsp. Hyperfractionated radiation therapy and bis chlorethyl nitrosourea in the treatment of malignant glioma: possible advantage observed at 72.0Gy in 1,2Gy BID fractionation: reports of the Radiation Therapy Oncology Group Protocol 8302. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1993; 25: 193–207.
- Loeffler J.S., Alexander E., Wen P.Y. i wsp. Results of stereotactic brachytherapy used in the initial management of patients with glioblastoma. *J. Natl. Cancer Inst.* 1990; 82: 1918–1921.
- Nwokodi E.C., DiBiase S.J., Jabbar S., Herman J., Amin P., Chin L.S. Gamma knife stereotactic radiosurgery for patients with glioblastoma multiforme. *Neurosurgery* 2002; 50: 41–46.
- Kondziolka D., Flickinger J.C., Bissonette D.J., Bozik M., Lunsford L.D. Survival benefit of stereotactic radiosurgery for patients with malignant glial neoplasms. *Neurosurgery* 1997; 41: 776–783.
- van Kampen M., Engenhardt-Cabillic R., Debus J., Fuss M., Rhein B., Wannenmacher M. The radiosurgery of glioblastoma multiforme in cases of recurrence. The Heidelberg experiences compared to the literature. *Strahlenther. Onkol.* 1998; 174: 19–24.
- Hudes R.S., Corn B.W., Werner-Wasik M. i wsp. A phase I dose escalation study of hypofractionated stereotactic radiotherapy as salvage therapy for persistent or recurrent malignant glioma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1999; 15, 43: 293–298.
- Shrieve D.C., Alexander E., Black P.M. i wsp. Treatment of patients with primary glioblastoma multiforme with standard postoperative radiotherapy and radiosurgical boost: prognostic factors and long-term outcome. *J. Neurosurg.* 1999; 90: 72–77.
- Souhami L., Seiferheld W., Brachman D. i wsp. Randomized comparison of stereotactic radiosurgery followed by conventional radiotherapy with carmustine to conventional radiotherapy with carmustine for patients with glioblastoma multiforme: report of Radiation Therapy Oncology Group 93-05 protocol. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004; 60: 853–860.
- Fine H.A., Dear K.G.B., Loeffler J.S. i wsp. Meta-analysis of radiation therapy with and without adjuvant chemotherapy for malignant gliomas in adults. *Cancer* 1993; 71: 2585–2597.
- Nelsen D.F., Diener-West M., Horton J. i wsp. Combined modality approach to treatment of malignant gliomas: reevaluation of RTOG 7401/ECOG 1374 with long-term follow up: a joint Radiation Therapy Oncology Group and Eastern Cooperative Oncology Group study. *J. Natl. Cancer Inst.* 1998; 6: 279–284.
- Green S.B., Byar D.P., Walker M.D. i wsp. Comparison of carmustine, procarbazine, and high-dose methylprednisolone as additions to surgery and radiotherapy for the treatment of malignant glioma. *Cancer Treat. Rep.* 1983; 67: 121–132.
- Deutsch M., Green S.B., Strike T.A. i wsp. Results of a randomized trial comparing BCNU plus radiotherapy, streptozotocin plus radiotherapy, BCNU plus hyperfractionated radiotherapy, and BCNU following misonidazole plus radiotherapy in the postoperative treatment of malignant glioma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1998; 16: 1389–1396.
- Stewart L. and the Glioma Meta-analysis Trialists (GMT) Group. Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomized trials. *Lancet* 2002; 359: 1011–1018.
- Gliński B., Ząbek M., Urbański J. Glejak wielopostaciowy: impas czy postępowanie w pooperacyjnym leczeniu adiuwantowym. *Onkol. Prakt. Klin.* 2006; 2: 59–63.
- Newlands E.S., Stevens M.F.G., Wedge S.R., Wheelhouse R.T., Brock C. Temozolomide: a review of its discovery, chemical properties, preclinical development and clinical trials. *Cancer Treat. Rev.* 1997; 23: 35–61.
- Stupp R., Gander M., Leyvraz S. i wsp. Current and future developments in the use of temozolomide in the treatment of brain tumors. *Lancet Oncol.* 2001; 2: 552–560.
- Stupp R., Manson W.P., van den Bent M.J. i wsp. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 987–996.
- Hegi M.E., Diserens A.C., Gorlia T. i wsp. MGMT gen silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 997–1003.